

journal für
ästhetische chirurgie

Elektronischer Sonderdruck für
M. Aust

Ein Service von Springer Medizin

J Ästhet Chir 2012 · 5:24–28 · DOI 10.1007/s12631-011-0151-2

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

M. Aust · K. Busch · S. Bahte

Medical Needling – Perkutane Kollageninduktion

Medical Needling – Perkutane Kollageninduktion

Therapie von Narben und Falten

Es steht eine Vielzahl von therapeutischen Alternativen zur Verfügung, um ästhetisch störende Hautveränderungen, insbesondere Falten und Narben, zu behandeln. Im Fall von Falten, Photoaging oder Striae distensae gelten chemische Peelings und ablative Methoden, wie Laserresurfacing und Dermabrasion, als Mittel der Wahl. Bei flächigen und linearen Narben hingegen kommen überwiegend chirurgische Verfahren, u. a. Exzisionen, auch seriell, Expander oder Hauttransplantationen zum Einsatz (■ **Tab. 1**, [17, 20]).

Der Effekt der sogenannten ablativen Verfahren wird durch eine Schädigung oder Zerstörung der Epidermis und der Basalmembran der Haut hervorgerufen. Die Verletzung kann bei falscher Anwendung bis in die papilläre Dermis reichen und führt auf diese Weise zu einer Deepithelialisierung.

Es entsteht eine oberflächliche Wunde, durch welche die inflammatorische Wundheilungskaskade aktiviert wird. Nacheinander, aber auch überlappend, werden eine Exsudations-, eine Granulations- und eine Epithelialisierungsphase durchlaufen.

Die Exsudationsphase entspricht einer initialen Entzündungsphase, in welcher die inflammatorische Kaskade mit Bildung einer Vielzahl von Wachstumsfaktoren und proinflammatorischen Zytokinen aktiviert wird, wodurch schließlich die Fibroblasten stimuliert werden [12, 18]. Die Granulationsphase ist eine Proliferationsphase mit Bildung

eines Narbengewebes anstelle einer normalen Kollagen-Elastin-Matrix durch die aktivierten Fibroblasten [22]. Durch die hieraus resultierende Fibrose in der papillären Dermis kommt es zur Hautstraffung oder Faltenglättung.

» Nach dermabrasiven Verfahren ist die regenerierte Epidermis oft ausgedünnt

Histologisch betrachtet sind nach diesen dermabrasiven Verfahren in vielen Fällen die regenerierte Epidermis ausgedünnt und die dermalen Papillen abgeflacht. Dies entspricht nicht mehr dem physiologischen Hautbild. Die Haut wird anfälliger gegenüber UV-Schäden und es besteht – gerade bei dunkleren Hauttypen – zusätzlich eine erhöhte Gefahr postoperativer Pigmentverschiebungen [23].

Außerdem wird durch die Deepithelialisierung eine Wundfläche geschaffen, die das Risiko einer postinterventionellen Infektion sowie einer resultierenden Ver-

narbung birgt. Die Mehrzahl der Komplikationen nach den ablativen Verfahren beruht auf einer prolongierten Wundheilung und hieraus entstehenden bakteriellen, viralen und fungalen Infektionen. Nicht selten kann es durch die Verletzung der epidermalen und oberen dermalen Schichten zur Reaktivierung von Herpes-simplex-Virus(HSV)-Infektionen kommen [17].

Die ideale Therapie jeglicher Art von Hautdegeneration sollte daher die Expression epidermaler und dermalen Gene und Proteine steigern, die die Hautregeneration stimulieren und provozieren, ohne dabei die Haut signifikant zu verletzen, und zeitgleich eine postoperative Narbenbildung vermeiden.

Der perkutanen Kollageninduktion gelingt es, effektiv Falten und Narben zu behandeln, ohne die Gefahr einer Pigmentierungs- oder Wundheilungsstörung. Bei dieser Methode wird die Epidermis nicht verletzt und bleibt intakt, sodass es nicht zur strukturellen Veränderung der epidermalen und dermalen Hautschichten kommt. Die Expression von Wachstums-

Tab. 1 Therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung von Falten und Narben

Indikation	Therapie	Nachteile
Falten Photoaging Striae distensae	Chemisches Peeling Laser Dermabrasion	Narbenbildung Wundheilungsstörungen Dyspigmentierung Epithelialisierungsstörung Infektionen
Lineare Narben Flächige Narben	Exzision, auch seriell Expander Hauttransplantation	Trauma Schmerzen Multiple Operationen Wundheilungsstörungen Infektionen

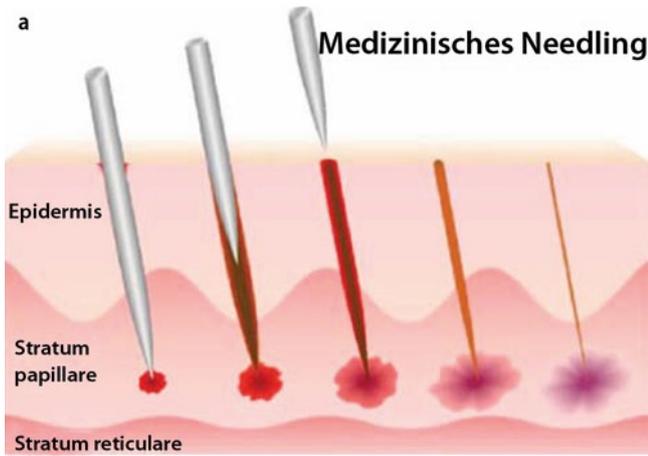


Abb. 1 ◀ **a** Schematische Darstellung des Needlings. **b** Environ® Medical Roll-CIT™ (Vertrieb: Vivida SA cc, Renaissance Body Science Institute, Kapstadt, Südafrika)

Abb. 2 ◀ Darstellung der operativen Prozedur des medizinischen Needlings

faktoren und Proteinen, welche mit narbenloser Heilung assoziiert und darüber hinaus für die dermale Regeneration sowie das „remodelling“ der Haut relevant sind, werden durch dieses Verfahren induziert.

Pathophysiologische Grundlagen

Orentreich [21] und Fernandes [14] haben unabhängig voneinander beschrieben, dass durch „subcision“ oder „needling“, die wiederholte Punktion der Hautoberfläche mit feinen Nadeln, die Kolla-

genproduktion im Bereich linearer Narben und Falten angeregt wird. Eine sehr ähnliche Beobachtung machten Camirand u. Doucet [10], als sie hypertrophe Narben mit einer Tätowierpistole behandelten und hierbei sehr gute Resultate bei einer sehr niedrigen Komplikationsrate erzielten.

In allen Fällen wird eine Induktion der Kollagensynthese dadurch erreicht, dass Nadeln dicht beieinander liegende subepidermale Mikroläsionen der extrazellulären Matrix im Bereich der Narbe verursachen. Die hierdurch entstehende minimale Blutung aktiviert die posttraumati-

sche Wundheilungskaskade, wodurch die Kollagenstrukturen im Narbenbereich durch ein neues subepidermales Kollagenetz ersetzt werden. Hierbei bleibt die Epidermis im Gegensatz zu den ablativen Verfahren unversehrt (▣ **Abb. 1a**).

Auf diesem Prinzip beruhend entwickelte Fernandes eine neue Technik: die perkutane Kollageninduktion. Flächendeckend werden durch Nadeln, die über ein entsprechendes Gebiet gerollt werden, Tausende eng benachbarte Mikroläsionen in der Dermis gesetzt, welche über die Initiierung der Wundheilungskaskade zur Kollagensynthese führen [15]. Auf diesen Reiz hin sezernieren Thrombozyten und neutrophile Granulozyten eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, wie z. B. „platelet-derived growth factor“ (PDGF), „transforming growth factor α“ (TGF-α), TGF-β, „connective tissue growth factor“ (CTGF) etc., wodurch die Produktion extrazellulärer Matrixproteine stimuliert wird. Fibroblasten migrieren in das Wundgebiet und produzieren vermehrt Kollagen und Elastin, während einwandernde Keratinozyten proliferieren und eine verdickte Epidermis bilden [18, 22].

Entscheidend für die Bildung eines stabilen physiologischen Elastin-Kollagen-Gerüsts ist der TGF-β-Signaltransduktionsweg, der im Rahmen der postinflammatorischen Wundheilungskaskade aktiviert wird. TGF-β ist entscheidend am Prozess der Wundheilung durch die Steigerung der Kollagen- und Fibronektin-synthese durch die Fibroblasten beteiligt.

Wünschenswert ist vor allem die Sekretion von TGF-β₃, welches die Synthese von Kollagen Typ I und den Umbau von Kollagen Typ III in Kollagen Typ I fördert, das mit narbenfreier Heilung assoziiert ist. Kollagen Typ III hingegen ist eher im Bereich von Narbengewebe nachweisbar [13].

Operative Technik

Beim „medical needling“ (medizinischen Needling) oder der perkutanen Kollageninduktion wird ein mit 3 mm langen Nadeln besetzter Roller verwendet (▣ **Abb. 1b**).

Intraoperativ fährt der Chirurg mit dem Instrument unter Druck vertikal, horizontal und diagonal über die Haut des zu behandelnden Areals. Die Nadeln

dringen 1,5–3 mm tief in die Dermis ein und erzeugen Tausende von Mikrowunden (▣ **Abb. 2**).

Das Medical Needling kann grundsätzlich an allen Körperregionen und bei allen Hauttypen angewendet werden.

Für diese Prozedur ist eine Anästhesie erforderlich. Abhängig von der Größe und der Sensitivität des Operationsgebiets reicht eine lokale Anästhesie aus. Häufig ist jedoch zumindest eine Analgosedierung oder auch eine Intubationsnarkose notwendig.

Präoperatives Regime

Der Effekt des Needlings kann durch die zusätzliche topische Applikation von Antioxidanzien sowie Vitamin A und C optimiert werden. Daher sollte die Haut im entsprechenden Areal mindestens einen Monat vor dem Eingriff zweimal täglich mit lokalen Vitamin-A- und Vitamin-C-Externa sowie Antioxidanzien behandelt werden.

Vitamin A kontrolliert die Proliferation und Differenzierung sämtlicher epidermaler und dermaler Zellreihen und ist daher essenziell für die Aufrechterhaltung der physiologischen Prozesse der Haut und des Aufbaus der extrazellulären Matrix [8, 11, 24].

Vitamin C ist für die Bildung von Kollagen I und III notwendig und wirkt daher ebenfalls supportiv beim Aufbau einer physiologischen Kollagen-Elastin-Matrix [19].

Postoperatives Regime

Da dieser Eingriff nicht zu offenen Wundverhältnissen führt, ist die Heilungsphase kurz.

Unmittelbar nach der perkutanen Kollageninduktion ist das behandelte Gebiet hämatös geschwollen. Bereits nach wenigen Minuten sistiert die initiale Blutung.

Da die Haut über die winzigen Stichkanäle binnen der ersten Stunden seröse Flüssigkeit absondert, sollten in dieser Zeit feuchte Kompressen auf die Haut gelegt werden, um eine Krustenbildung zu vermeiden. Etwa eine Stunde postoperativ wird die Haut mit einem Teebaumöl gereinigt und die topische Therapie mit Vitamin A und C fortgeführt.

J Ästhet Chir 2012 · 5:24–28 DOI 10.1007/s12631-011-0151-2
© Springer-Verlag 2012

M. Aust · K. Busch · S. Bahte

Medical Needling – Perkutane Kollageninduktion

Zusammenfassung

Die perkutane Kollageninduktion bietet die Möglichkeit einer effektiven Behandlung sowohl von Falten als auch von Narben, Striae und Verbrennungsnarben. Durch gezieltes Needling kommt es zu multiplen Mikroläsionen in der papillären Dermis, welche über die Aktivierung der postinflammatorischen Wundheilungskaskade die Kollagensynthese stimulieren. Hierdurch gelingt eine Regeneration der dermalen Hautschichten mit einer Verjüngung des Hautbilds und narbenloser Heilung. Das Kollagengerüst stellt sich postoperativ engmaschig vergittert dar, die epidermale Schichtdicke nimmt um bis zu 40% zu. Im Gegensatz zu anderen Antiaging-Verfahren (Peeling, Laser, Dermabrasion) kommt es nicht zu einer Ablation oder anderwei-

tigen Schädigungen der Epidermis. Diese Effekte lassen sich histologisch und im Tiermodell unter anderem durch die Stimulation der Expression von „transforming growth factor“ (TGF)- β und anderer Wachstumsfaktoren und Proteine erklären. Die Wahrscheinlichkeit postinterventioneller infektiöser Komplikationen sowie die Möglichkeit von Pigmentierungsstörungen werden minimiert. Zusammenfassend ist die Methode anderen dermabrasiven Methoden mit gleichem Anwendungsspektrum überlegen.

Schlüsselwörter

Perkutane Kollageninduktion · Medical Needling · Falten · Narben · TGF- β

Medical needling—percutaneous collagen induction

Abstract

Percutaneous collagen induction offers an antiaging modality to rejuvenate and improve the appearance of aging skin, scars, striae and burn scars. Targeted needling creates thousands of micro-lesions in the papillary dermis. The associated trauma induces regeneration of all dermal skin layers and a rejuvenation of the skin. Postoperatively the collagen structure is densely meshed, while epidermal thickness is increased by up to 40%. Unlike with other antiaging methods such as ablative laser treatments, peelings or dermabrasion, the epidermis remains intact and is not damaged. Animal studies as well

as histological investigations have proved that this effect to be attributable to stimulated expression of TGF- β and other growth factors and proteins. The risk of postoperative infection and dyspigmentation is minimized. In conclusion, this method is superior to other dermabrasive treatments with the same spectrum of application.

Keywords

Percutaneous collagen induction · Medical needling · Wrinkles · Scars · TGF- β

Nach etwa vier bis sieben Tagen ist das Ödem abgeklungen.

Sofern das Needling unter lokaler Anästhesie durchgeführt wurde, ist postoperativ keine Analgesie erforderlich. Erfolgte der Eingriff unter einer allgemeinen Anästhesie, empfiehlt es sich, postoperativ ein analgetisches Regime zu verabreichen, da es zu brennenden Schmerzen kommen kann.

Indikationen des Medical Needling

Als Indikationen für die perkutane Kollageninduktion („medical needling“) gelten Falten (▣ **Abb. 3**), Narben, Schwan-

gerschaftsstreifen und Verbrennungsnarben (▣ **Infobox 1**). Klinische Daten belegen die Effektivität der Methode auf diesen Gebieten und zeigen auch, dass die Wirkung nicht nur unmittelbar nach dem Eingriff auftritt, sondern sogar im Verlauf von Monaten bis zu zwei Jahren postinterventionell evident wird [1, 2].

Einen ästhetisch besonders überzeugenden und langfristigen Effekt hat das Medical Needling bei Verbrennungsnarben (▣ **Abb. 4**; [3]). Daher konnte für die Behandlung von Verbrennungsnarben bereits eine Zulassung und Kostenübernahme durch den Verband der gesetzlichen Krankenkassen erwirkt werden.



Abb. 3 ▲ Periorbitale Falten präoperativ (a) und neun Monate postoperativ (b)



Abb. 4 ▲ Verbrennungsnarben des Gesichts präoperativ (a, c) und neun Monate postoperativ (b, d)

Vorteile und Nachteile der perkutanen Kollageninduktion

Als Nachteil dieser Methode ist die Tatsache anzusehen, dass die Operation nur unter Anästhesie, je nach Operationsgebiet auch nur unter einer Intubationsnarkose, durchführbar ist und sich die Schwellung in den ersten vier bis sieben Tagen nach dem Eingriff als erheblich darstellt.

Ein Vorteil des Medical Needling liegt jedoch darin, dass die Patienten, nachdem lediglich Epidermis und Stratum corneum durchstochen werden, schon nach wenigen Stunden wieder geschlossene Wundverhältnisse aufweisen. Dies minimiert das Risiko einer Infektion und verkürzt die Heilungsphase wesentlich.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die Vorteile dieser Methode vor allem im Fehlen postinflammatorischer Pigmentierungsstörungen und in der Induktion narbenfreier Heilung und Hautregeneration beruhen.

Darüber hinaus konnte in einer klinischen Studie an 480 Patienten die Wirksamkeit dieser Methode untermauert werden. Im Gegensatz zu den ablativen Techniken bleibt die Epidermis intakt. Sowohl klinisch als auch tierexperimentell kommt es sogar zu einer Verdickung der Epidermis. In histologischen Analysen von Ratten zeigte sich eine Zunahme der epidermalen Dicke um bis zu 140% im Vergleich zu den unbehandelten Tieren [4]. Sechs Monate postoperativ bestätigte sich klinisch ein signifikanter Anstieg des Kolla-

gen- und Elastingehalts der extrazellulären dermalen Matrix. Die retikuläre und papilläre Dermis bleiben im Gegensatz zu den alternativen Verfahren in ihrer Struktur und Differenzierung erhalten [1].

Perkutane Kollageninduktion und Dyspigmentierung

Vor allem bei den Hauttypen III und IV tritt nach Laser- oder Peelingbehandlung eine ästhetisch störende Dyspigmentierung auf (Einteilung nach Fitzpatrick; [23]). Entsprechend den klinischen Analysen an 480 Patienten konnte auch im tierexperimentellen Ansatz gezeigt werden, dass es nach der perkutanen Kollageninduktion nicht zu einer postoperativen Pigmentverschiebung kommt. Die Melanozyten, welche auf der Basalmembran verankert sind, werden nicht verletzt, sodass kein Risiko einer postoperativen Pigmentstörung besteht [5].

» Nach perkutaner Kollageninduktion kommt es nicht zur postoperativen Pigmentverschiebung

Die Anzahl der Melanozyten bleibt unverändert. In einer Microarray-Analyse fand sich die Genexpression des melanozytenstimulierenden Hormons (MC1R) nicht erhöht, im Gegensatz zu Interleukin-10, das überexprimiert wird.

Narbenfreie Heilung

TGF- β spielt eine entscheidende Rolle bei der Wundheilung und der Narbenbildung. Wunden, die Embryonen im ersten Trimenon intrauterin zugefügt werden, können narbenlos heilen [13]. Sie sind gekennzeichnet durch hohe Level von TGF- β 3 und zugleich sehr niedrige Spiegel von TGF- β 1 und TGF- β 2. Im Gegensatz hierzu dominiert in adulten Wunden TGF- β 1 und TGF- β 2. TGF- β 3 spielt eine entscheidende Rolle beim Aufbau eines normalen Kollagengitternetzwerks, das überwiegend aus Kollagen I besteht [7, 13, 25]. TGF- β 1 und - β 2 hingegen sind assoziiert mit vernarbender Wundheilung und der Bildung eines weniger verwobenen Kollagenetz-

Infobox 1 Indikationen des Medical Needling

- Falten
- Photoaging
- Striae distensae
- Cutis laxa
- Narben
- Verbrennungsnarben

werks, das weniger Kollagen I, dafür aber mehr Kollagen III enthält.

Im Zug des Medical Needling kommt es postoperativ zur erhöhten Genexpression von TGF- β 3, welches im Gegensatz zu TGF- β 1 und - β 2 über die initiale Phase hinaus hochreguliert bleibt [6].

Hautregeneration

Im tierexperimentellen Ansatz zeigte sich zusätzlich zu einer signifikanten Verdickung der Epidermis von 140% nach dem Medical Needling in den ersten acht Wochen postoperativ auch eine Stimulation der Genexpression von Kollagen Typ I, Glykosaminoglykanen, Fibronectin und einer Vielzahl von Wachstumsfaktoren, u. a. „vascular epidermal growth factor (VEGF), „epidermal growth factor“ (EGF) und „fibroblast growth factor“ (FGF; [4]). Diese sind essenziell für die Ausbildung einer regelrechten extrazellulären Matrix – das sogenannte Remodelling – im Rahmen der Wundheilung. Sie führen so zu einer Regeneration der Epidermis und Dermis. Entsprechend dieser Annahme zeigte sich in der Gruppe der behandelten Tiere im Vergleich zu den unbehandelten Ratten eine verbesserte Qualität und höhere Dicke sowie Dichte der Kollagenfaserbündel und des dermalen Bindegewebes. Ebenso war in den histologischen Analysen eine deutliche Zunahme von Kollagen I nachweisbar.

Komplettiert wird dies durch die Beobachtung, dass sich nach dem Medical Needling eine physiologische epidermale Differenzierung sowie normal konfigurierte papilläre Dermis mit regulärer Zellpolarität zeigt. Ebenso präsentiert sich die retikuläre Dermis in üblicher Dicke mit normal angeordneter Kollagenmatrix. Dies unterstützt die These der Möglichkeit der Hautregeneration durch perkutane Kollageninduktion.

Fazit für die Praxis

Falten, Narben, Schwangerschaftsstreifen und insbesondere Verbrennungsnarben lassen sich durch das Medical Needling deutlich verringern. Die Gefahr postinterventioneller infektiöser Komplikationen sowie von Pigmentierungsstörungen ist deutlich geringer als bei anderen Methoden mit diesem Anwendungsspektrum. Zur Vorbereitung wird präoperativ eine topische Applikation von Antioxidantien, Vitamin A und C angewendet. Bei der Behandlung wird unter einer der Größe des Eingriffs entsprechenden Anästhesie (lokal, Analgosedierung oder Intubationsnarkose) mit einem nadelbesetzten Roller über die Haut gefahren. Postoperativ werden anfangs feuchte Kompressen auf die Haut gelegt, die Haut nach einer Stunde mit Teebaumöl gereinigt und die topische Therapie mit Vitamin A und C fortgeführt.

Korrespondenzadresse



PD Dr. M. Aust
Klinik für Plastische
und Rekonstruktive Chirurgie,
Malteserkrankenhaus Bonn
Von-Hompesch-Str. 1,
53123 Bonn
aust_matthias@gmx.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Med. Berater Firma Care Concept, Berlin.

Literatur

1. Aust MC, Fernandes D, Kolokythas P et al (2008) Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. *Plast Reconstr Surg* 121(4):1421–1429
2. Aust MC, Knobloch K, Vogt PM (2010) Percutaneous collagen induction therapy as a novel therapeutic option for Striae distensae. *Plast Reconstr Surg* 126(4):219e–220e
3. Aust MC, Knobloch K, Reimers K et al (2010) Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for burn scars. *Burns* 36(6):836–843
4. Aust MC, Reimers K, Kaplan HM et al (2011) Percutaneous collagen induction-regeneration in place of cicatrization? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 64(1):97–107
5. Aust MC, Reimers K et al (2008) Percutaneous collagen induction: minimally invasive skin rejuvenation without risk of hyperpigmentation – fact or fiction? *Plast Reconstr Surg* 122(5):1553–1563

6. Aust MC, Reimers K, Gohritz A (2010) Percutaneous collagen induction. Scarless skin rejuvenation: fact or fiction? *Clin Exp Dermatol* 35(4):437–439
7. Bandyopadhyay B, Fan J, Guan S et al (2006) A „traffic control“ role for TGF β 3: orchestrating dermal and epidermal cell motility during wound healing. *J Cell Biol* 172:1093–1105
8. Bernard FX, Pedretti N, Rosdy M, Dequercy A (2002) Comparison of gene expression profiles in human keratinocyte mono-layer cultures, reconstituted epidermis and normal human skin: transcriptional effects of retinoid treatments in reconstituted human epidermis. *Exp Dermatol* 11:59–74
9. Bhogal RK, Stoica CM, McGaha TL, Bona CA (2005) Molecular aspects of regulation of collagen gene expression in fibrosis. *J Clin Immunol* 25:592–603
10. Camirand A, Doucet J (1997) Needle Dermabrasion. *Aesthetic Plast Surg* 21:48–51
11. Chapellier B, Mark M, Messaddeq N et al (2002) Physiological and retinoid-induced proliferations of epidermis basal keratinocytes are differently controlled. *EMBO J* 21:3402–3413
12. Falabella AF, Falanga V (2000) Wound healing. In: Feinkel RK, Woodley DT (eds) *The biology of the skin*. Parthenon, New York, pp 281–299
13. Ferguson MW, O’Kane S (2004) Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 359:839–850
14. Fernandes D (2002) Percutaneous collagen induction: an alternative to laser resurfacing. *Aesthet Surg J* 22:315–317
15. Fernandes D (1999) Skin needling as an alternative to laser. Presented at the International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Conference, CA, San Francisco June 26–30
16. Fernandes-LA, Sanz-Rodriguez F, Blanco FJ et al (2006) Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the tgf- β signaling pathway. *Clin Med Res* 4(1):66–78
17. Friedman S, Lippitz J (2009) Chemical peels, dermabrasion, and laser therapy. *Dis Mon* 55:223–235
18. Martin P, Leibovich SJ (2005) Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol* 15:599–607
19. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A et al (2001) Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol* 116:853–859
20. Ogdan S, Griffiths TW (2008) A review of minimally invasive cosmetic procedures. *Br J Dermatol* 159(5):1036–1050
21. Orentreich DS, Orentreich N (1995) Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. *Dermatol Surg* 21:543–549
22. Schultz GS, Wysocki A (2009) Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 17:153–162
23. Scultetus AH, Villavicencio JL, Kao TC et al (2003) Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: multicenter randomised trial. *J Vasc Surg* 38:896–903
24. Sorg O (1999) Metabolism of topical retinaldehyde. *Dermatology (Suppl 1)*:13
25. Tran KT, Griffith L, Wells A (2004) Extracellular matrix signalling through growth factor receptors during wound healing. *Wound Repair Regen* 12:262–268